PARIJS

FACULTE DE MEDECINE XAVIER - BICHAT

ANNÉE 1972

THÈSE

N° 122

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Charles CHATONET
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 8 août 1934, à Paris-17e

Présentée et soutenue publiquement le 1972

A PROPOS DE DEUX CAS DE MALADIE DE WILSON A FORME HEPATIQUE PREDOMINANTE

Président : M. CHARLES DEBRAY, Professeur

PARIS — 1972

FACULTE DE MEDECINE XAVIER - BICHAT

ANNÉE 1972 THÈSE N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Charles CHATONET
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 8 août 1934, à Paris-17e

Présentée et soutenue publiquement le 1972

A PROPOS DE DEUX CAS DE MALADIE DE WILSON A FORME HEPATIQUE PREDOMINANTE

Président : M. CHARLES DEBRAY, Professeur

PARIS — 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A NOTRE FAMILLE

A NOS AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549225_0007

AU PROFESSEUR Charles DEBRAY
Médecin de l'Hôpital Bichat

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de lui dire notre reconnaissance. Ses conseils bienveillants nous furent précieux. Nous ne saurions trop l'en remercier.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse admiration.

A NOTRE MAITRE LE DOCTEUR Raymond DUPUY
Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris
Médecin de l'Hôpital Beaujon

Il nous a, bien sûr, inspiré ce travail et nous a guidé dans son élaboration.

Il nous permettra de lui dire ici notre affectueuse reconnaissance. Son inlassable bienveillance, son ferme attachement à certains valeurs, rigueur, bon sens et clarté seront toujours pour nous exemplaires.

Avec l'expression de notre profond respect et de notre entier dévouement.

A NOTRE MAITRE LE DOCTEUR André VARAY
Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris
Médecin de l'Hôpital Rothschild

Il a su éveiller en nous le goût de la gastro-entérologie.

Nous le prions de bien vouloir croire à l'assurance de nos sentiments respectueux et fidèles.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS :

- LE DOCTEUR J. BOURDIAL
- LE DOCTEUR A. RAVINA
- LE DOCTEUR M. PESTEL
- LE PROFESSEUR AGREGE R. TRICOT
- LE DOCTEUR H.P. KLOTZ
- LE PROFESSEUR J. TURIAF

Nous leur devons notre formation médicale et les assurons de notre déférence.

A PROPOS DE
DEUX CAS DE MALADIE DE WILSON A
FORME HEPATIQUE PREDOMINANTE

-=-

P L A N

	Page
I - INTRODUCTION	1
II - RAPPEL CLINIQUE, PHYSIOPATHOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE	4
III - DEUX OBSERVATIONS	17 et 32
IV - ETUDE CRITIQUE	42
V - CONCLUSION	52
VI - BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE	

I - INTRODUCTION

Deux soeurs, jeunes, 19 et 17 ans, sont atteintes de dégénérescence hépato-lenticulaire; les lésions hépatiques largement prédominantes, sévères, assombrissant le pronostic vital, ont précédé l'atteinte neurologique clinique tardive et modérée, qui ne s'est d'ailleurs manifestée, pour l'instant du moins, que chez l'aînée. C'est seulement à ce stade que le diagnostic fut posé et le traitement spécifique mis en oeuvre.

Ces deux cas de maladie de Wilson à précession hépatique se signalent par la complexité de leur évolution, l'intrication de divers facteurs associés ou concomitants, et surtout par l'existence de discordances biologiques primitives ayant longtemps repoussé un diagnostic correct.

En effet, l'histoire clinique de ces deux infortunées a commencé à la survenue de plusieurs épisodes ictériques, rattachés dans l'un des deux cas à une hépatite virale à rechute, post-puerpérale, d'origine transfusionnelle probable. De plus, existait dans les deux cas une lithiase biliaire, mal tolérée, génératrice de coliques hépatiques, que l'on fut d'ailleurs amené à faire opérer secondairement.

Ces deux processus étiologiques à peu près superposés ont perturbé les tableaux biologiques initiaux et ont fait hésiter le diagnostic primitif entre nécrose et rétention. On affirmera vite, par la laparoscopie, une cirrhose à petit foie, macronodulaire, d'allure post-nécrotique, confirmée par l'analyse anatomopathologique.

Ces deux cas associeront donc ictères d'origine virale à peu près certaine, cirrhoses d'allure méta-ictérique et lithiases biliaires mal supportées à une maladie de Wilson identifiée en dernier ressort à l'apparition de signes neurologiques caractéristiques chez l'aînée.

Il faut tout de suite dire que la constatation d'un processus cirrhotique avancé chez une femme de 19 ans avait

fait d'emblée, par esprit de système, pratiquer des dosages de cuivre plasmatique total et de cuivre urinaire, qui n'avaient tout d'abord donné aucun résultat significatif, ainsi qu'un dosage de céruloplasmine supérieur à 20 mg/100 ml... Ces réponses, formelles, nous semblait-il, avaient écarté pendant un temps toute possibilité de dégénérescence hépato-lenticulaire. Ce n'est que lors de l'apparition d'une dysarthrie chez l'aînée que les épreuves biologiques reprises avec minutie ont signé l'atteinte Wilsonienne = céruloplasmine effondrée, hypocuprémie plasmatique totale et hypercuprurie... De même, un premier examen ophtalmologique s'était soldé par un échec. Plus tard, la lampe à fente a révélé, au pourtour de l'iris, l'anneau verdâtre de Kayser Fleischer, pathognomonique. Mais on sait la grande variabilité de ce signe, son inconstance, sa possible unilatéralité.

Ces deux cas de maladie de Wilson, par leurs particularités, posent bien des problèmes. L'intrication de plusieurs composantes complexes conduit à deux questions essentielles :

a) sur le rôle révélateur ou favorisant éventuel d'une atteinte hépatique d'origine virale ou même d'une grossesse, il ne semble pas que le doute soit permis : le rôle aggravant de l'hépatite virale et de la grossesse sont bien connus sur la maladie de Wilson et ont été maintes fois signalés par plusieurs auteurs. La lithiase biliaire par contre joue un rôle plus obscur : est-elle intervenue en tant que facteur aggravant sur le processus cirrhotique ou bien peut-on l'envisager elle-même comme résultant d'une maladie de Wilson encore latente cliniquement, ou encore simplement favorisée par cette affection. Il semble difficile de laisser la plus belle part au hasard en admettant la simple coexistence accidentelle de processus totalement indépendants, évoluant chacun pour leur propre compte !

b) dans la constitution de ces cirrhoses macro-nodulaires, quelle est la part de responsabilité respective de l'hépatite virale et de la maladie de Wilson ?

Autant de problèmes ardus que nous n'aurons pas la prétention de vouloir résoudre. Mais peut-être n'est-il pas inutile de les poser en analysant leurs données. Ce sera notre propos.

II - RAPPEL CLINIQUE, PHYSIOPATHOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE

1/ Le pronostic de la maladie de Wilson, affection héréditaire due à un défaut congénital de synthèse d'une alpha-2-globuline spécifique, la céruloplasmine, intervenant dans le métabolisme du cuivre, autrefois très sombre, s'est un peu amendé grâce à la récente utilisation de chélateurs.

2/ Historique :

- On décrivit tout d'abord des formes à atteinte neurologique prédominante :
  a) forme tremblante : c'est la pseudo-sclérose de Westphal (1883) et Strümpell (1898).
  b) forme hypertonique : qui associe une symptomatologie extra-pyramidale à une cirrhose du foie : c'est le Wilson proprement dit (1912).
- En 1902 et 1903, Kayser puis Fleisher décrivirent, chez deux malades, trouvés porteurs ultérieurement d'une cirrhose avec grosse rate, un anneau brun-vert péricornéen caractéristique.
- Ces différents tableaux furent groupés par Hall, en 1921, sous la dénomination de "dégénérescence hépato-lenticulaire".
- Plus tard furent individualisées des formes hépatiques pures, très sévères, conduisant à la mort avant l'apparition de tout signe neurologique : c'est "l'abdominal Wilson" de Kehrer (1930).
- On décrivit enfin, beaucoup plus tard et successivement, les stigmates biologiques de la maladie, reflets des perturbations du métabolisme cuprique dans l'organisme.

3/ Etiologie - Génétique

C'est une maladie génétique à transmission récessive autosomique, ne se manifestant qu'à l'état homozygote. Le rôle de la consanguinité y est donc important. Il n'y a pas de sexe

électivement atteint ni de facteur racial prédisposant. La maladie neurologique semble toucher le sujet jeune, de moins de 25 ans, les formes purement Wilsoniennes débutant semble-t-il, le plus tôt. Les manifestations hépatospléniques apparaissent précocément, souvent entre 5 et 10 ans.

4/ Pathogénie

Chez le sujet normal, 30 à 40% du cuivre alimentaire ingéré sont absorbés par l'intestin et parviennent au foie sous forme de "cuivre libre"; une alpha-2-globuline spécifique, la céruloplasmine fixe 95% de ce cuivre circulant et est alors déversée dans la circulation. Le "cuivre libre albuminique" est constitué par les 5% non fixés.

Les malades atteints de dégénérescence hépato-lenticulaire sont incapables de synthétiser en quantité suffisante la céruloplasmine; son taux est alors très bas, inférieur à 15 mg/1oo ml, au lieu de 30 à 35 mg/100 ml chez le sujet normal. Le cuivre cérulo-plasminique est très bas lui aussi. Le cuivre libre albuminique non céruloplasminique est augmenté par compensation 30 gamma/100 ml au lieu de 0,5 gamma chez le sujet normal. Il y a hypercuprurie et aussi - et c'est là le fait capital - surcharge en cuivre de différents organes. Cette véritable "thésaurismose cuprique" induira diverses lésions. Elle touche avant tout foie et noyaux gris centraux.

5/ Clinique

La maladie associe deux ordres d'atteintes essentielles, neuropsychiques et hépatiques auxquelles viennent s'ajouter d'autres perturbations, d'abord pigmentaires puis, accessoirement et très inconstamment, osseuses, endocrino-métaboliques, etc...

A) Manifestations neuropsychiques

On distingue divers symptômes qui, groupés différemment, réalisent plusieurs tableaux; les plus typiques sont le Wilson

proprement dit, répondant à une forme infantile hypertonique, et la pseudo-sclérose de Westphal-Strümpell, forme tremblante et dyskénétique de l'adulte. On rencontrera des :

a) troubles du tonus musculaire : hypertonie extrapyramidale, avec faciès figé, grimaçant, dysarthrie, démarche raide, sautillante avec de gros troubles statiques,

Cette hypertonie Wilsonienne se signale par sa variabilité d'un moment à l'autre, sa prédominance proximale, son augmentation et sa diffusion lors d'un effort volontaire.

b) Mouvements anormaux dominés par le tremblement. Variable, s'exagérant considérablement lors du mouvement volontaire actif, il peut conduire à la grande dyskinésie d'attitude. On peut rencontrer d'autres mouvements involontaires, choréiques, athétosiques, stéréotypies gestuelles incontrôlables. On peut aussi se trouver en présence d'autres manifestations neurologiques telles que :

c) manifestations neurologiques aigues, beaucoup plus rares : crises toniques ou comitiales, hémiparésies ...

d) troubles psychiques, des plus variés. Ils peuvent survenir en tout premier lieu, égarant tout diagnostic et pouvant conduire à des erreurs thérapeutiques regrettables. Ils sont très fréquents, surtout à type d'état dépressif ou hypomaniaque, de labilité de l'humeur; mais se voient aussi des états psychotiques sévères.

e) troubles oculaires à type de parésie des mouvements de verticalité ou de convergence et, accessoirement, troubles neuro-végétatifs divers.

En pratique, les tableaux neurologiques rencontrés sont rarement nettement individualisés. Le plus souvent dissociés, incomplets, ils témoignent bien de l'unicité biochimique de la maladie. Toutes les formes intermédiaires peuvent se voir.

B) Manifestations hépatiques et spléniques qui nous intéresseront plus particulièrement.

Classiquement, elles accompagnent les troubles neurologiques. En réalité elles sont le plus souvent inaugurales, débutant tôt chez l'enfant et peuvent revêtir de multiples aspects, souvent d'allure bénigne : vomissements inexpliqués, crises douloureuses abdominales vagues, petits épisodes de diarrhée fébrile ... Ils n'ont pas le mérite de suggérer le diagnostic de maladie de Wilson et égareront parfois pédiâtre et gastroentérologue. Plus évocateur est déjà l'épisode ictérique, passager, pouvant se répéter; on se trouve quelquefois devant un ictère par hémolyse. La constatation d'une grosse rate au cours de ces jaunisses du jeune est très significative. Enfin, on peut constater - et cela est alors hautement suspect - une cirrhose, classiquement hypertrophique puis atrophique, qui, avec ou sans splénomégalie, avec ou sans signe d'hypertension portale, ascitique ou non, chez un sujet jeune doit faire rechercher les preuves biologiques. Chez l'enfant, une forme ascitique insidieuse et progressive, peut en imposer pour une péritonite tuberculeuse. On se trouvera rarement devant le problème d'une splénomégalie isolée, avec ou sans hyper splénisme.

On peut regrouper les différents aspects de la cirrhose Wilsonienne en trois tableaux typiques se rencontrant donc chez des sujets jeunes :

a) forme ascitique pure, ressemblant fort à la péritonite tuberculeuse ("ascite essentielle des jeunes filles") dont voici les traits essentiels : sujet très jeune - fébrile, maigre et fatigué - ascite abondante - troubles des règles - épanchement pleural possible troubles digestifs vagues - pas d'hépato-splénomégalie. Mais le liquide ascitique n'est pas exsudatif et la biologie hépatique est perturbée.

b) forme hépatosplénoportale : c'est la cirrhose juvénile d'étiologie non évidente.

c) forme splénique : avec ou sans hypersplénisme, associés bien entendu, à une cirrhose encore latente (avec hypertension portale). La biologie de ces cirrhoses Wilsoniennes quelle que soit la forme clinique, n'offre guère de particularité permettant de les distinguer des autres processus cirrhotiques. On a insisté sur de très fortes perturbations de l'élimination de la B.S.P. L'hypertension portale qu'elles engendrent serait d'un type particulier, par obstacle présinusoïdal, comme le suggèrent une pression splénique très élevée et une pression sus-hépatique bloquée à peu près normale au cathétérisme des veines sus-hépatiques. L'anatomopathologie n'est guère plus encourageante : en effet, macroscopiquement, cette cirrhose est le plus souvent atrophique, rarement hypertrophique, à gros nodules : le foie est ferme ou dur - grisâtre ou roux (foie roux Wilsonien avec travées fibreuses, rétractées). A la coupe, des travées de sclérose épaisse morcellent le parenchyme en ilôts. Les nodules de régénération sont de taille variable. Histologiquement, les lésions rappellent étrangement la cirrhose post-nécrotique, mais, avec des éléments qui seraient évocateurs : importance de la stéatose, des processus de régénération, surcharge glycogénique des noyaux réalisant de véritables vacuoles nucléaires et présence d'une pigmentation cytoplasmique attribuée aux lipofuschines.

La microscopie électronique n'apporte pas d'élément spécifique; l'élément le plus évocateur serait la présence de corps arrondis et denses dans la zone péricanaliculaire interprétés comme des lysosomes altérés par le cuivre.

Dans le dépistage de la maladie au stade pré-cirrhotique dans l'entourage des Wilsoniens connus, la ponction biopsie du foie, outre le dosage pondéral du cuivre hépatique, permettra la mise en évidence d'une stéatose débutante et la richesse particulière des noyaux en glycogène.

L'évolution de ces manifestations hépatospléniques sera très variable, avec ou sans apparition des signes neurologiques. En cas "d'abdominal Wilson" pur la mort surviendra rapidement.

D'une façon générale, les lésions hépatiques évoluent pour leur propre compte, l'issue fatale étant la règle par déchéance hépatique progressive, rythmée par les poussées de décompensation, ou par accident aigu de l'hypertension portale. De plus, le Wilsonien comme tout autre cirrhotique, est "fragile" et réagira fâcheusement à toute infection ou agression (rôle des thérapeutiques intempestives, des interventions chirurgicales, même minimes).

Les localisations hépatiques de la maladie, au stade des lésions constituées, échappent généralement à l'action thérapeutique des chélateurs par ailleurs si heureuse sur les troubles neuropsychiques, du moins à leur début. On conçoit d'ailleurs mal une éventuelle réversibilité des lésions d'une cirrhose constituée. Cependant, on observe dans certains cas, après une amélioration des signes cliniques - disparition d'ascite, reprise de l'état général, réapparition des règles - la régression de certaines perturbations biologiques touchant la prothrombine, l'albumine, l'anémie et les gamma-globulines.

C) Autres manifestations

1) D'abord pigmentaires

- atteinte péricornéenne : l'anneau brun-verdâtre de Kayser Fleisher "vieux bronze", situé à la face postérieure de la membrane de Descemet, est pathognomonique de la maladie de Wilson; c'est une bande circulaire de 1 à 2 mm de large, nettement limitée en dehors, plus foue en dedans. Il est inconstant, variable, pouvant être unilatéral ou asymétrique ou encore discontinu. Il est souvent invisible à l'oeil nu et nécessite alors un examen à la lampe à fente.

C'est au niveau de cet anneau que Gerlach et Rohrschneider mirent pour la première fois en évidence la surcharge cuprique.

- quant à la pseudo-cataracte en "fleur de tournesol", elle est tardive et survient alors au cours des pseudo-scléroses.

- l'atteinte tégumentaire, très inconstante, est soit diffuse, soit constituée de "taches" mal systématisées.

2) peuvent se voir aussi, plus rarement, d'autres atteintes :

- ostéoarticulaires : réalisant un syndrome assez analogue à la chondrocalcinose articulaire diffuse qui se voit dans l'hémochromatose. On a noté des lésions à type de décalcification avec des fractures spontanées.
- endocriniennes : hypogonadisme - infantilisme - aménorrhée - retards pubertaires chez l'enfant ... Tous ces troubles étant assez souvent heureusement influencés par la thérapeutique.
- métaboliques : troubles de la glyco-régulation essentiellement
- rénaux : outre une protéinurie sans hyperazotémie par altération glomérulaire, assez fréquente, on peut constater des troubles de la réabsorption tubulaire à l'origine de l'hyperamino-acidurie, de l'hyperphosphaturie et d'une glycosurie sans hyperglycémie (diabète rénal).
- enfin d'autres atteintes furent parfois signalées : elles sont exceptionnelles. Sternlieb insiste sur un dysmorphisme de la lèvre supérieure, qui, rétractée, découvre les dents supérieures.

6/ Biologie : Ces stigmates biologiques sont les suivants :

- effondrement du taux circulant de la céruloplasmine et du cuivre plasmatique total (avec par compensation, augmentation du pourcentage du cuivre plasmatique non céruloplasminique).
- hypercuprurie consécutive
- hyperaminoacidurie globale due aux altérations tubulaires; la chromatographie des acides aminés a cependant révélé l'excrétion préférentielle de certains d'entre eux.

La céruloplasmine, qui est, chez le sujet normal, à un taux de 30 à 35 mg/100 ml descend chez le Wilsonien très au-dessous de 15 mg/100 ml. Il y a, nous le verrons, des exceptions.

- il faut y ajouter la thésaurismose cuprique. Cette surcharge en cuivre de différents tissus surtout foie, centres cérébraux, oeil et rein, est capitale : elle induit les lésions organiques responsables des troubles cliniques. La ponction-biopsie hépatique avec dosage pondéral du cuivre montrera, chez les Wilsoniens, des taux décuplés ou même centuplés dans certains cas. Chez le sujet normal on trouve des chiffres de l'ordre de 25 microgrammes de cuivre par gramme de foie sec.

Ce dosage quantitatif de cuivre est capital pour le dépistage des formes infracliniques, un seul taux de céruloplasmine abaissé chez un hétérozygote n'étant pas suffisant pour affirmer la maladie. Il faut, à ce sujet, noter que le taux de céruloplasmine peut être abaissé aux environs de 20 mg/100 ml, dans d'autres affections : neurologiques, comme les syndromes Parkinsoniens, le Crentzfeld Jacob - ou non, tels les syndromes néphrotiques, le Kwashiorkor, l'amylose et même dans des hépatites ou cirrhoses non Wilsoniennes.

De même le dosage pondéral du cuivre hépatique a pu montrer des chiffres aussi élevés que ceux rencontrés dans la maladie de Wilson chez certaines cirrhoses cholostatiques du premier âge par agénésie des voies biliaires.

7/ Traitement

Les possibilités thérapeutiques actuelles ont mis en valeur l'intérêt d'un diagnostic précoce. Elles permettent en particulier le traitement "préventif", au stade préclinique, des descendants ou collatéraux dépistés.

Un traitement "spécifique" doit s'efforcer de pallier les troubles du métabolisme du cuivre.

Théoriquement, il pourrait s'exercer dans deux directions : soit en essayant de compenser le déficit en céruloplasmine, soit en provoquant l'excrétion "forcée" du cuivre tissulaire pathologiquement stocké en grande quantité et en limitant l'apport alimentaire du cuivre.

- La réduction de l'apport alimentaire en cuivre, suppression des crustacés, coquillages, abats, chocolat, etc... a été associée à la prise d'un corps précipitant le cuivre alimentaire ainsi rendu inabsorbable par l'intestin, tel le sulfure de potassium (Cartwright et collaborateurs).

Quant à la correction du déficit congénital de synthèse de la céruloplasmine elle a été tentée par Scheinberg-Sternlieb et par Bickel, sans résultat appréciable, par administration d'une préparation purifiée de céruloplasmine humaine, sans que l'on ait d'ailleurs pu obtenir des préparations d'apo-céruloplasmine libre de cuivre.

En pratique, c'est la mobilisation et l'excrétion du cuivre en excès par des agents chélateurs que l'on recherchera. Ils formeront avec le métal un complexe soluble, atoxique, éliminé par le rein - on a utilisé primitivement le B.A.L. et l'E.D.T.A. vite supplantés par le Pénicillamine dextrogyre pure (J.M. Walsh 1956). Plus récemment encore, le diéthyl-dithio-Carbamate de sodium a ouvert d'intéressantes perspectives.

A) La Pénicillamine, acide aminé soufré, diméthyl cystéine, est obtenue soit par synthèse à partir de la Valine soit par hydrolyse de la Pénicilline. Il faut opposer la D.Pénicillamine ainsi obtenue, dextrogyre pure, non toxique à la L. Pénicillamine, lévogyre, convulsivante et néphrotoxique, agissant comme anti-métabolite de la pyridoxine - et qui n'est plus utilisée actuellement.

La D. Pénicillamine agit par voie buccale - on l'administrera au long cours à la dose de 1 à 5 grammes par jour, en moyenne 3 grammes. Elle est assez bien tolérée; on a signalé quelques incidents de type allergique, le plus souvent bénins et cédant à la suspension momentanée du traitement, se produisant spécialement chez les sujets intolérants à la Pénicilline : éruptions cutanées, épisodes fébriles, leucopénie et thrombopénie discrètes et fugaces. On préviendra la survenue de polynévrites par l'administration de vitamines du groupe B.

Par contre, il existe un accident rare et grave que rien ne peut laisser prévoir, survenant brutalement après quelques mois de traitement, lié à la néphrotoxicité directe mais réversible à l'arrêt du traitement, de la Pénicillamine, c'est l'apparition d'un syndrome néphrotique avec ou sans insuffisance rénale, ayant évolué dans quelques cas vers la mort.

En fait, ces néphropathies exceptionnelles (moins de 10 cas publiés) ne se verraient que lors de l'utilisation de la D.L. Pénicillamine. La D. Pénicillamine dextrogyre pure, ne peut en théorie produire de tels accidents et doit donc être seule utilisée.

Envisageons maintenant les résultats de cette thérapeutique.

L'action est plus ou moins marquée, parfois spectaculaire. Dès les premiers jours, la cuprurie augmente notablement. L'élimination urinaire peut atteindre rapidement 7 à 8 mg journaliers (soit près de 5% du stock total d'un adulte normal !); elle décroîtra régulièrement ensuite, même si l'on augmente la posologie. Cette baisse progressive d'activité vient à la fois de la décroissance du capital de cuivre mobilisable et du fléchissement de l'effet chélateur. On s'efforcera, en ajustant la posologie, d'obtenir une cuprurie quotidienne de 1 mg dans les premiers temps (c'est le taux quotidien de référence proposé par Sternlieb comme test d'efficacité).

D'un point de vue clinique, les formes neurologiques de l'adulte, après une possible aggravation transitoire, sont le plus heureusement influencées et cela en quelques mois. Quant aux formes du sujet jeune, elles réagissent beaucoup moins bien et peuvent être rebelles au traitement, continuant à évoluer sans grande modification.

Les formes à prédominance hépatique ne semblent pas être cliniquement influencées; la cirrhose continue d'évoluer. Bien que des ponctions biopsiques successives aient montré, chez certains sujets, une nette diminution du cuivre tissulaire, de la stéatose

et même de la sclérose. L'issue fatale survient inéluctablement par insuffisance cellulaire ou accident de l'hypertension portale.

Signalons toutefois, comme nous l'avons déjà dit en décrivant les cirrhoses Wilsoniennes, que, dans quelques cas, d'incontestables améliorations cliniques ont voisiné avec une régression de certains critères biologiques.

Dans les formes avec splénomégalie le volume de la rate ne sera pas influencé; les manifestations associées d'hypersplénisme sont même parfois aggravées par le traitement.

En ce qui concerne les manifestations pigmentaires, l'anneau de Kayser Fleisher, contrairement aux données initiales, pâlit progressivement et peut même s'effacer totalement. Mais l'on sait l'extrême labilité de ce signe, même en dehors de toute thérapeutique.

Examinons quelques résultats publiés de traitement par la Pénicillamine - parmi les plus significatifs :

Pour Sternlieb et Scheinberg, sur 25 cas traités depuis 1957, dont 23 formes neurologiques, l'amélioration neurologique est quasi constante quoique d'importance variable; l'amélioration de l'état hépatique n'est notée que dans quelques cas. Sur 6 décès signalés, 3 survinrent par insuffisance hépatique, 2 par suite d'interventions et 1 par atteinte cérébrale extensive. Bcudin et Pépin, sur une douzaine de malades, signalent 6 améliorations notables d'un point de vue neurologique et 2 cirrhotiques, porteurs de splénomégalie, semblent stabilisés et n'ont pas extériorisé de signes neurologiques après 2 et 3 ans de traitement. 4 malades sont décédés dont deux de troubles hépatiques et l'un lors d'un syndrome néphrotoxique, par hémorragie digestive massive sous corticothérapie. Ces auteurs signalent un autre cas, réversible, d'atteinte néphrotoxique.

En résumé, - les formes neurologiques sont le plus heureusement influencées, les formes hépatiques continuent le plus souvent d'évoluer pour leur propre compte.

- les formes juvéniles sévères très évolutives réagissent le moint au traitement. Les formes chroniques ou subaigues de l'adulte jeune donnent des résultats beaucoup plus encourageants.

Il est bien évident que l'on peut attendre des résultats plus encourageants encore dans le traitement préventif des formes précliniques; au stade de stéatose prédominante, les lésions hépatiques sont encore réversibles. En 1965, Sternlieb a fait état de 12 cas détectés, à des âges allant de 2 ans ½ à 31 ans, au stade infraclinique, dans l'entourage de Wilsoniens reconnus. Le traitement institué autorise de grands espoirs, bien qu' évidemment un recul suffisant nous manque pour pouvoir apprécier pleinement ses résultats.

B) Le diéthyl dithio carbamate de sodium

Introduit en clinique en 1963 par Sunderman et White, ce chélateur est administré d'abord par voie intraveineuse puis relayé par la voie buccale, à des doses de l'ordre de 20 à 30 mg/kg. L'expérience est encore trop limitée et le recul insuffisant pour pouvoir juger d'effets qui, de prime abord, semblent analogues à ceux obtenus avec la D. Pénicillamine. On l'utilisera en cas d'intolérance à la Pénicillamine.

Boudin et Pépin l'ont employé dans deux cas, dont l'un faisait un syndrome néphrotoxique, d'ailleurs réversible, à la D.L. Pénicillamine, avec de bons résultats.

Nous verrons que l'une de nos deux malades a bénéficié de cette thérapeutique.

En plus de ce traitement à visée pathogénique, on sera amené à utiliser, au cours de l'évolution de la maladie de Wilson, les différentes thérapeutiques adaptées à chaque étape de cette affection en particulier celles réclamées par les poussées évolutives et les complications de la cirrhose. Les traitements

médicamenteux tout d'abord et parfois, des interventions chirurgicales, comme par exemple des tentatives de dérivation sanguine, des splénectomies et dans quelques cas neurologiques majeurs, des interventions stéréotaxiques.

III - NOUS ALLONS MAINTENANT RELATER DE FAÇON DETAILLEE L'HISTOIRE DE CES DEUX SOEURS.

A) PREMIERE OBSERVATION. - Madame Arlette R... âgée de 19 ans, bobineuse de son état, est admise le 14 avril 1964 dans le Service du Docteur R. DUPUY, à l'Hôpital Beaujon, pour une crise de coliques hépatiques survenue la veille, au premier jour des règles, brutalement, sans prodrome, accompagnée de vomissements alimentaires puis bilieux et transitoirement calmée par une injection de morphine. L'abdomen souple, mais très sensible dans son ensemble, permet d'apprécier une augmentation du volume de la vésicule biliaire avec signe de Murphy. Il n'y a pas d'hépatomégalie. Il n'y a pas de fièvre mais une hyperleucocytose à 11 400 avec une polynucléose neutrophile à 84%. On note un subictère généralisé avec urines assez foncées, riches en sels et pigments biliaires. Le diagnostic de lithiase semble s'imposer; la biologie le confirmera, avec des phosphatases alcalines à 11,5 U. Bodansky, et la radiologie, qui mettra en évidence le 9 mai une voie biliaire dilatée et une volumineuse ombre vésiculaire avec plusieurs images de calcul.

Mais l'étude de l'anamnèse, de l'évolution clinique et biologique fait vite apparaître plusieurs discordances qui vont tout remettre en question : on apprend en effet, que six mois auparavant, Madame R... a accouché et que, deux mois après la délivrance, est apparu un ictère passagèrement fébrile, avec quelques vomissements, ayant duré trois semaines environ et qui précédait donc la crise de coliques hépatiques de quatre mois. L'accouchement d'octobre 1963, hémorragique, avait nécessité des transfusions sanguines, 1 litre de sang à peu près. L'ictère de décembre 1963 était indolent et a guéri spontanément bien que négligé - aucune exploration n'a été pratiauée - en trois à quatre semaines. Le subictère qui accompagne la colique hépatique ne dure que cinq jours. Un peu décalée par rapport au déjaunissement, surviendra une polyurie critique suggérant une évolution d'hépatite.

Et surtout seule l'hyperphosphatasémie évoque l'ictère obstructif; la plupart des autres perturbations biologiques signent une atteinte cellulaire. Mais les transamirasesont peu élevées et la bilirubinémie à 230 mg au 1er jour redescendra à 52 mg avec seulement 24 mg de bilirubine conjuguée. La possibilité d'une note hémolytique vient donc compliquer le problème.

- Galactosurie provoquée : 2 h. 110 ml 2,58 g
  4 h. 95 ml 1,22 g
  205 ml 3,80 g
- Protides : 61 g/l Sérines : 29 g/l globulines : 32 g/l
  rapport S/G = 0,90
- Prothrombine : 51%
- Cholestérol total : 1,10 g/l
- Transaminases SGOT 63
  SGPT 60
- B.S.P. 63% à la 15e minute
- Pentes de B.S.P. P_1 = 0,016 et P_2 : 0,004
- Gros : 1,1 ml
- Maclagan : 21 U. Bonnet Maury
- Kunkel ; 32 "
- Phosphatases alcalines 11,5 U. Bodansky

L'électrophorèse confirme la diminution des albumines, l'augmentation des gamma globulines et révèle une nette tendance au bloc bêta-gamma.

A côté d'une lithiase biliaire à peu près certaine vient donc s'inscrire une hépatite satellite - ictère transfusionnel à rechute vraisemblablement - d'allure évolutive inquiétante attestée par l'existence d'un bloc bêta-gamma.

L'état général étant vite redevenu très satisfaisant, la malade sera autorisée à sortir munie d'un traitement par les

corticoïdes : Cortancyl, 30 mg par jour au début, qui sera poursuivi pendant quatre mois à doses décroissantes, jusqu'à 15 mg par jour. Biologiquement, les enquêtes successives ne montreront qu'une relative amélioration, portant surtout sur les phosphatases alcalines : 6,5 et 5 U.B., les transaminases : 6 et 5, le cholestérol total : 1,80 g/l, et le taux de prothrombine : 93 puis 100%. Les tests de floculation et surtout l'épreuve de galactosurie provoquée restant franchement pathologiques : Galactosurie : 2,36 g et 0,55 g = 2,91 g. la B.S.P. est à 73% à la 15e minute.

En septembre 1964, survient une troisième poussée ictérique, au décours des règles, précédé de fatigue générale, de diarrhée, et accompagnée de vomissements avec fièvre, douleurs de l'hypocondre droit et hyperleucocytose. Une anémie normochrome à 3 millions est apparue et la formule biologique, toujours mixte, montre une élévation légère des phosphatases alcalines à 9 U.B. et toujours un trouble marqué de l'élimination du galactose : 4,64 g. La B.S.P. est à 44% à la 15e minute.

On décide alors de pratiquer une laparoscopie et une ponction biopsique hépatique en espérant qu'elles permettront de trancher entre hépatite, sclérose secondaire et cholostase.

- La laparoscopie (Docteur J. VALLIN le 12 octobre 1964) ne laisse pas la place au doute : foie non augmenté de volume, très pâle, porteur de nodules de moyenne et forte taille, disséminés sur les lobes droit et gauche et séparés par des travées fibreuses. La vésicule est d'apparence normale, la rate, visible, semble de volume normal. Il n'y a pas de dilatation veineuse du ligament rond et des veines épiploïques, ce qui ne plaide pas pour une hypertension portale. Nous sommes donc en présence d'une cirrhose à gros nodules d'allure post-nécrotique.

- La ponction biopsie qui complète cette laparoscopie donnera les résultats suivants (Professeur ORCEL) :

"Sur les fragments prélevés, on note une sclérose portale et périportale accusée par endroits et infiltrée d'éléments inflammatoires

polymorphes. Elle morcelle inégalement le parenchyme hépatique adjacent. L'architecture de ce dernier n'est pas normale : il existe une grosse clarification avec turgescence des hépatocytes qui estompe la disposition radiaire des travées, la charge glycogénique est très modérée; la recherche du fer est négative. Il y a donc ici apparemment une distorsion de l'architecture lobulaire avec signes de souffrance des hépatocytes et sclérose portale et périportale. Ces lésions sont compatibles avec la notion d'une hépatite; toutefois la topographie n'est pas assez nette pour que l'on puisse parler de cirrhose sur la coupe examinée".

Ces constatations penchent en faveur d'une cirrhose méta ictérique à l'origine de laquelle la responsabilité des transfusions sanguines semble être engagée.

Cette fois encore, le déjaunissement sera rapide en cinq à six jours, l'anémie se répare, mais on note une thrombopénie modérée persistante, à 106 000 plaquettes, avec allongement du temps de saignement, rétraction incomplète du caillot, hypocoagulabilité globale et déficit des facteurs du complexe prothrombique.

Une recherche de facteurs antinucléaires par immunofluorescence, au Laboratoire d'Immunochimie de l'Hôpital Saint Louis, est négative le 14 octobre 1964, avec cependant quelques aspects douteux de fluorescence mouchetée dans le sérum non dilué.

Se pose alors une question : la cirrhose méta ictérique est probable mais le jeune âge de la malade ne doit-il pas nous faire évoquer la dégénérescence hépato-lenticulaire... Une cuprémie et un dosage de céruloplasmine sont aussitôt demandés : ils donneront des résultats à peu près normaux : la céruloplasmine est à plus de 20 mg/100 ml ! Une recherche d'anneau péricornéen, brun-verdâtre, de Kayser-Fleischer s'avère négative. L'examen neurologique est strictement normal, il n'y a pas d'anomalie ostéo-articulaire ou cutanée évocatrice. Le bilan

rénal est satisfaisant. On note seulement une aménorrhée ayant cédé à un traitement hormonal, ce qui a même pu, pendant un temps, nous faire penser à une hépatite médicamenteuse ...

En octobre 1964, une nouvelle hospitalisation est imposée par de nouveaux troubles douloureux de l'hypocondre droit. L'intervention chirurgicale sur une vésicule sûrement lithiasique est décidée; longtemps différée cette décision nous fait souhaiter - devant l'impuissance de la corticothérapie sur l'évolution biologique - une influence heureuse, bien qu'hypothétique, sur le processus hépatique.

Dans le Service du Professeur LORTAT-JACOB, le 10 novembre 1964, le Docteur FEKETE pratique une cholécystectomie : on trouve deux calculs volumineux dans une grosse vésicule; la voie biliaire principale est augmentée de volume. La radiomanométrie per opératoire par le canal cystique donne des résultats satisfaisants : la voie biliaire principale est libre - on confirme la cirrhose macronodulaire et on signale une hypertension portale relative avec circulation collatérale notable dans les épiploons et pression portale modérément augmentée à 23 cm d'eau. Une nouvelle biopsie hépatique consolidera les constatations anatomo-pathologiques antérieures; le Docteur CONTE conclue en effet en faveur d'une cirrhose post-hépatitique : "nodules de taille inégale à disposition anarchique par rapport aux espaces portes, présence de zones de grandes cellules clarifiées à cytoplasme vacuolisé ou même apparemment vide, se trouvent à la périphérie de zones hyperplasiques éparpillées dans des zones fibreuses".

Les suites opératoires sont simples. Madame R... ne souffre plus, l'état général est vite florissant. En octobre 1965, onze mois après l'intervention, une brève crise douloureuse sous-costale droite avec élévation des phosphatases alcalines à 10 U.B. (elles étaient descendues à 3,5 après l'intervention) fait pratiquer une biligraphie : voie biliaire dilatée, assez bien opacifiée et une nouvelle laparoscopie, le 11 octobre 1965,

qui permet de juger d'un degré de sclérose macroscopiquement inchangé. L'hypertension portale modérée signalée au cours de la cholécystectomie n'a pas de retentissement clinique et les recherches radiologiques n'ont pas permis de mettre en évidence la moindre varice cardio-oesophagienne. La corticothérapie qui a été reprise, sera poursuivie à doses modérées, Cortancyl : 15 mg par jour, par cures plusieurs fois interrompues sans incident marquant qui puisse lui être imputée jusqu'en 1966.

Quant aux bilans biologiques périodiquement répétés, ils sont le reflet de la persistance de certaines altérations des fonctions hépatiques :

- Galactosurie toujours perturbée : 5,24 g - 2,69 g - 2,43 g - 2,91 g - 3,74 g.
- Les transaminases s'abaissent progressivement 47 et 25 - 10 et 14 - 6 et 5.
- Les tests de floculation, inchangés, le Gros surtout : 1,3 ml - 1,2 ml - 1,3 ml - 1,4 ml.
- cholestérol total, prothrombine - glycémie - hémogramme - ionogramme - vitesse de sédimentation globulaire sont revenus à la normale.
- mais à l'électrophorèse, si l'albumine est remontée, le bloc bêta-gamma persiste.

On se trouve donc, à ce stade évolutif, devant une jeune femme soumise à une corticothérapie, apparemment en bon état général, prenant du poids, menant une vie normale, et ayant fort bien supporté une cholécystectomie. Mais l'existence d'une cirrhose macronodulaire avec des épreuves biologiques hépatiques constamment perturbées bien que non aggravées, fait porter un pronostic peu favorable, malgré l'absence de signes de décompensation. De plus, l'existence indéniable d'une hypertension portale, bien que muette cliniquement, laisse planer une lourde menace.

On a pu discuter à cette époque de l'opportunité d'une intervention de dérivation sanguine; mais la lourde mortalité grevant ces tentatives chez des sujets jeunes porteurs de cirrhoses post-hépatitiques - comme nous l'ont montré nos statistiques - nous a conduit à l'écarter. Une splénoportographie qui aurait eu sa place dans un temps pré-opératoire n'a pas été pratiquée.

Il nous faut maintenant sortir de notre observation et signaler qu'un octobre 1966 est à son tour hospitalisée dans le Service Mademoiselle Evelyne B...., âgée de 17 ans, soeur cadette de Madame R... : cirrhose méta ictérique et lithiase biliaire seront vite identifiées....

Revenons à notre premier cas - D'octobre 1965 au début de l'année 1968, Madame R... sera fréquemment revue à la consultation du Service, plusieurs fois hospitalisée pour bilans ou petits incidents, sans lien avec l'atteinte hépatique, qui émailleront cette période : petites poussées eczémateuses des avant-bras, des jambes et crises urticariennes en particulier.

En avril 1966 une courte hospitalisation pour crise douloureuse de l'hypocondre droit avec irradiations dorsales et vomissements bilieux, sans fièvre ni subictère, vite résolue en trois jours sous antispasmodiques banaux. Le Cortancyl est alors supprimé, et la malade qui avait régulièrement pris du poids depuis l'intervention, perdra 7 à 8 kg durant les huit mois qui suivront l'arrêt de la corticothérapie.

Le 20 mai 1967, Madame R.... est fatiguée, a encore perdu 3 kg, bien que l'appétit soit conservé. Elle a eu plusieurs accès de vomissements bilieux matinaux, sans douleurs, ni fièvre et sans subictère qui ont motivé la prescription, en ville, d'atropine et d'anticholinergiques de synthèse. Elle se plaint de troubles de l'accomodation; l'examen ophtalmologique ne montre rien et la gêne oculaire disparaîtra rapidement.

Revue le 22 juillet 1967, elle est extrêmement nerveuse; depuis deux mois, crises de colère et larmes alternent, sans

raison connue de son entourage. Elle continue de maigrir, bien qu'"en mangeant beaucoup", nous affirme-t-elle. On envisage, si les troubles persistent, des investigations de la fonction thyroïdienne. On prescrit Réserpine et Decadurabolin et le 2 septembre 1967, le poids sera remonté de 4 kg avec une nette sédation des désordres psychologiques et neuro-végétatifs.

Le 26 octobre 1967, l'état général est toujours bon, mais nous sommes intrigués par une certaine difficulté d'élocution et une idéation qui nous semble ralentie. Il n'y a aucun tremblement, l'examen neurologique est normal, mais cette "viscosité" nous fait demander en urgence un dosage d'ammoniémie - elle est inférieure à 0,50 mg/l - et un électroencéphalogramme dont les tracés sont tout à fait normaux !

C'est le 10 février 1968 que Madame R... revient nous consulter : nous sommes alors d'emblée frappés par ses mouvements lents, son visage figé; sa parole est difficile, la voix est nasonnée, l'idéation est encore ralentie. Une nette dysarthrie est apparue début 1968, brutalement nous dit-on et reste stable. Il n'y a pas de vertige, pas de diplopie, pas de trouble visuel. La mobilité oculaire est normale. Pas de fausse route alimentaire, mais les aliments sont longtemps conservés dans la bouche. La contraction du voile est faible mais le réflexe nauséeux est présent. On note une hypertonie des membres supérieurs. Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux. Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion.

Devant un tel tableau hautement évocateur on décide de reprendre complètement l'enquête biologique, et la recherche des stigmates de la maladie de Wilson et on fait procéder, en attendant les résultats, à un examen neurologique approfondi dans le Service du Professeur F. LHERMITTE, à l'Hôpital de la Salpétrière par les soins du Docteur DEROUESNE.

Si le cuivre sérique, fait à Beaujon, est à 100 gamma (N = 110 $\pm$ 15 μg %) le 19.2.68, le dosage de céruloplasmine effectué à l'Hôpital des Enfants Malades par le Professeur

agrégé JEROME, montrera le 22 février 1968 (Méthode de H. JEROME et M. GIRAULT) un effondrement à 1 mg/100 ml, alors que les chiffres normaux, pour une femme, sont de 35 ± 6 mg/100 ml. Une nouvelle recherche de l'anneau de Kayser Fleischer est toujours négative. Ce n'est que le 19 juin 1968 que le Docteur EVEN, dans le Service du Docteur SENECHAL constatera, à la lampe à fente, un anneau de Kayser Fleischer typique bien que peu net et incomplet à des examens ultérieurs.

Dès la confirmation biologique, la malade est mise à la Pénicillamine à la dose de 5 comprimés par jour.

Le dosage de la cuprurie du 20 mars 1968, donne les résultats suivants :

a) urines de 24 heures : 1 000 ml
b) élimination par litre : 172 microgrammes
c) élimination par 24 heures : 172 "

(Chiffres normaux de l'élimination par 24 heures : 0 à 50 microgrammes).

et le 27 mars 1968 :

a) urines de 24 heures : 800 ml
b) élimination par litre : 120 microgrammes
c) élimination par 24 heures : 96 "

Le 8 mai 1968, l'élimination par 24 heures est à 27 microgrammes.

Sous l'influence du traitement, se dessine une nette amélioration de l'état neurologique, la dysarthrie étant plus influencée que l'hypertonie comme le notera le Docteur DEROUESNE qui reverra la malade à la Salpétrière.

En juin 1968, Madame R... quitte le Service avec une réserve de Pénicillamine (qui n'est délivrée que par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris) et part en Maison de convalescence. Elle nous reviendra, le 13 avril 1968, en pleine excitation psychomotrice; elle a fait une fugue de la Maison de repos. Il semble que le traitement ait été correctement suivi.

Un retard de règles fait pratiquer une réaction biologique de grossesse qui est négative et l'on pose un stérilet dans le Service du Professeur agrégé THOYER-ROZAT le 31 août 1968.

Un traitement par le Nozinan a été institué et le 10 septembre les neurologues concluent : "état neurologique incontestablement en voie d'amélioration. Il ne semble plus persister aujourd'hui de symptomatologie dépressive et peut-être pourrait-on envisager bientôt un nouveau départ en Maison de repos".

En octobre 1968, nouvelle hospitalisation : Une première poussée d'ascite est apparue; elle sera d'ailleurs résorbée en huit jours. A la ponction exploratrice, liquide légèrement hémorragique à formule lymphocytaire prédominante : 80% de lymphocytes avec 6 g. d'albumine, sans germe visible; la culture sur milieu de Loewenstein sera négative. La natriurèse était effondrée :

- iono-sanguin : Cl = 97 méq - Na = 132 méq - K = 4,7 méq
  R.A. 58 vol.
- iono-urinaire : Cl = traces - Na : traces - K = 19 méq/24 h.
- le cholestérol total est à 3,60 g/l; il redescendra à 2,30 g/l
- les protides totaux à 55 g/l
- électrophorèse toujours perturbée hypoalbuminémie à 46% et hypergammaglobulinémie à 27% avec bloc bêta-gamma.
- hémogramme normal mais vitesse de sédimentation à 35-73
- glycémie à 1,02 g/l
- urée sanguine à 0,52 g/l, il faut le noter particulièrement.
- pas de protéinurie
- transaminases SGOT = 32 SGPT = 23
- bilirubinémie : 6 mg/l
- prothrombine : 100 %

Le 7 décembre 1968 survient une deuxième poussée ascitique plus importante, d'apparition toujours brutale, sans oedème des

membres inférieurs, mais avec bouffissure de la face. La diurèse est réduite, inférieure à 500 ml/24 h. Quelques vomissements bilieux matinaux. Pas de subictère. A l'examen neurologique, la nette amélioration de la dysarthrie s'est encore poursuivie. La conscience est intacte, il n'y a pas de "flapping tremor". Une nouvelle ponction exploratrice montre un "liquide clair, limpide. Culot peu important avec éléments peu nombreux à formule lymphocytaire : 67% de lymphocytes - pas de germe visible - traces d'albumine".

- glycémie à 1,08 g/l
- hémogramme normal avec V.S. à 47-76 - Hématocrite à 53%
- protides totaux à 48 g/l - Sérine = 20 - globuline = 28
  rapport S/G = 0,7
- iono-sanguin : Cl = 96 méq
  Na = 133 méq R.A. 56 vol.
  K = 5,6 méq
- la natriurèse ne se fait qu'à l'état de traces.
- Mais la diurèse se réduit encore; le 9 décembre, l'urée sanguine est à 1,35 g/l et on constate une importante protéinurie. Malgré le traitement elle monte à 1,71 g/l le 12 décembre. La Pénicillamine est arrêtée et la malade transférée d'urgence dans le Service de Réanimation du Professeur BAUMANN le 13 décembre. Le diagnostic d'anurie fonctionnelle conduit à une réhydratation et la malade est soumise à une dialyse péritonéale (l'urée sanguine était alors à 1,85 g/l). La diurèse réapparaîtra en 48 heures. Un épanchement pleural vint s'ajouter à l'ascite.

La Pénicillamine sera reprise le 18 décembre et arrêtée définitivement le 7 janvier 1969 après une nouvelle poussée anurique ayant nécessité une nouvelle dialyse.

La persistance du syndrome néphrotique avec insuffisance rénale a fait envisager une éventuelle néphrotoxicité de la Pénicillamine qui s'affirme cependant comme dextrogyre pure. On

a mis la malade à nouveau aux Corticoïdes pour essayer de venir à bout de cette protéinurie tenace - qui est de l'ordre, en moyenne, de 4 g par 24 heures.

L'état général est revenu progressivement à la normale, les épanchements semblent s'être taris et la malade est transférée à Tenon le 15 janvier 1969 dans le Service du Professeur RICHET pour essayer de tirer au clair cet épineux problème rénal qui risque de remettre en cause notre thérapeutique chélatrice.

On tente le 15 janvier une ponction biopsie rénale; elle ne ramène que de la médullaire et sera suivie d'une hématurie importante. On fixe au 20 janvier la date d'une nouvelle ponction biopsie rénale mais elle n'aura pas lieu car, entre temps, Madame R... fait des accidents septicémiques (hémocultures positives à une Klebsiella) vite jugulés.

De janvier 1969 à avril 1969, le syndrome néphrotique s'est progressivement amendé; la diurèse et l'équilibre ionique sont satisfaisants.

On fait procéder à une analyse chimique des comprimés de Pénicillamine en pensant que la D. Pénicillamine fournie pourrait être en réalité une D.L. Pénicillamine mais il n'en est rien ! La Pénicillamine utilisée est bien une dextrogyre pure ...

Mais les graves et récents accidents rénaux, heureusement réversibles, ne permettent pas le retour hasardeux à ce chélateur et, en accord avec le Professeur agrégé PEPIN, on institue un traitement par le Diéthyl-Dithio-Carbamate de Na.

La malade sera régulièrement suivie par le Professeur agrégé PEPIN : on obtiendra une hypercuprurie satisfaisante. Le recul du syndrôme neurologique se poursuivra. Il n'y aura pas de nouvelle poussée ascitique, et aucun nouvel incident rénal ne sera relevé.

Quant à l'état hépatique, les bilans continueront de donner les mêmes indications : persistance des mêmes altérations biologiques sans aggravation évidente.

Le 17 septembre 1970, Madame Arlette R... revient consulter dans notre Service à l'Hôpital Beaujon, sur les conseils du Professeur agrégé PEPIN. On fait alors le point :

1) à la suite des accidents rénaux sévères ayant entraîné un syndrôme néphrotique rebelle et ayant nécessité plusieurs séances de dialyse péritonéale, l'arrêt de la Pénicillamine a été décidé. Depuis seize mois, à dater de mai 1969, Madame R... est traitée par le Di-éthyl-dithio-carbamate de Na à la dose de 1 g. tout d'abord puis de 0,50 g par jour. L'hypercuprurie obtenue a donné toutes satisfactions, l'état neuropsychique a continué de s'améliorer, l'anneau de Kayser Fleischer a presque entièrement disparu et le profil biologique hépatique semble stabilisé.

2) depuis quelques jours la malade se plaint d'épigastralgies mal systématisées : les clichés pratiqués ont montré une petite courbure verticale peu nette et on a évoqué la possibilité d'une atteinte ulcéreuse de l'estomac. En réalité il semble que d'importants écarts de régime - consommation intempestive de boissons alcoolisées ? - soient à l'origine d'un épisode gastritique aigu qui cédera spontanément en 48 heures. Mais les images radiographiques sont douteuses et une fibroscopie - pratiquée le 29 septembre 1970 par le Docteur d'OBLONSKY montre un estomac normal dans son ensemble, "légèrement hypersécrétant". On ne voit pas en particulier de varices cardio-oesophagiennes.

Le traitement par le diéthyl DTCNa est poursuivi à la même dose (0,50 g/jour). Le bon état général relatif semble se maintenir.

Mais en novembre 1970, apparaîtront plusieurs manifestations de type hémorragique, métrorragies en particulier, puis des hématuries associées à des poussées ecchymotiques. Une fatigue physique puis psychique avec troubles du comportement s'installe et on assiste fin novembre à une tentative - infructueuse - de suicide par l'absorption de grandes quantités de Valium ...

Fin décembre une nouvelle lame d'ascite s'installe, la thrombopénie est marquée ...

Brusquement, au seuil de l'année 1971, une hématémèse importante conduit à l'hospitalisation d'urgence à l'Hôpital Saint Antoine. On porte le "diagnostic d'hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes secondaires à une maladie de Wilson". Il faut rappeler que, tout au long de l'histoire de cette malade, d'éventuelles varices cardio-oesophagiennes n'ont jamais pu être visualisées tant radiologiquement qu'endoscopiquement. Une fibroscopie précède les accidents hémorragiques de trois mois.

On essaye un tamponnement par pose d'une sonde de Sengstaken-Blakemore; on ne parvient pas à enrayer l'hémorragie et le 9 janvier 1971, dans le Service du Professeur LOYGUE, le Professeur agrégé Claude HUGUET tente une dérivation de la dernière chance par anastomose spléno-rénale.

A l'intervention, (compte rendu opératoire) on signale "quelques centimètres cubes d'ascite claire dans le péritoine. Après la libération de quelques adhérences épiploïques consécutives à la cholécystectomie antérieure, on note que la rate est volumineuse (son poids sera de 1 300 g partiellement vidée de son sang), lisse, de consistance ferme. Le reste de l'exploration ne montre rien de particulier". On effectue une anastomose splénorénale centrale termino-latérale de 15 mm de large - la splénectomie est réalisée en fin d'intervention. Une nouvelle biopsie du foie au bord antérieur du lobe gauche est pratiquée.

Les suites opératoires vont rapidement se compliquer : à la 48e heure survient un coma d'origine métabolique avec hyperammoniémie et le troisième jour une reprise modérée du saignement fait vérifier la bonne perméabilité de l'anastomose par une artériographie pratiquée d'urgence. Au cinquième jour, le coma semble se dissiper, mais les fonctions hépatiques s'effondrent progressivement, avec une chute rapide des facteurs de la coagulation et la mort survient dans la nuit du 17 au 18 janvier 1971.

La vérification anatomopathologique ne signale rien de particulier : "Pas d'hémopéritoine - Anastomose perméable - Très petit foie clair à gros nodules - on note la présence d'un peu de sang dans l'estomac".

Le cerveau et la moelle, prélevés, sont adressés au Professeur agrégé PEPIN en vue d'une étude histologique complète du système nerveux. Les premières constatations (Docteur MIKOL), ne font état que de lésions minimes des centres cérébraux.

Il nous faut en outre indiquer que le jeune Pascal R..., fils unique de Madame R... a été confié, dès l'identification de la maladie de Wilson conjointement chez sa mère et sa tante, au Professeur ALAGILLE, qui nous a pleinement rassurés : en effet la transmission sur le mode autosomique récessif de l'affection, nécessiterait, pour qu'il soit victime lui aussi d'une dégénérescence hépatolenticulaire, la présence de la tare chez son père, ce qui n'est pas le cas : les malades sont homozygotes. Un seul taux de céruloplasmine un peu bas - c'est le cas ici - isolé, qui se rencontre parfois chez certains hétérozygotes, n'est pas en lui-même significatif et il n'y a pas lieu, en conséquence, d'appliquer une thérapeutique chélatrice "préventive" comme nous l'avions un moment envisagé. Une ponction biopsie hépatique (dosage pondéral du cuivre) semble avoir été écartée pour les mêmes motifs.

B/ DEUXIEME OBSERVATION.

C'est le 12 octobre 1966 - comme nous l'avons incidemment mentionné dans notre première observation - que Mademoiselle Evelyne B..., âgée de 17 ans, soeur cadette de Madame Arlette R... est admise dans le Service du Docteur R. DUPUY à l'Hôpital Beaujon. Voici ce que nous apprenons :

Cette jeune fille, jusque-là en parfaite santé, fait en avril 1966 un ictère franc; discrètement fébrile à son début, sans prodrome, sans aucune douleur spontanée, cette jaunisse, qui s'accompagne de quelques démangeaisons, s'atténuera progressivement et disparaîtra en une quinzaine de jours sous l'influence du repos et avec le soutien d'une corticothérapie discrète et brève - Mais, dix jours après le déjaunissement, survient une courte rechute vite résolutive. La malade reste fatiguée - Depuis février 1966, soit trois mois avant la poussée ictérique, cette jeune fille n'a plus de règles, mais il faut dire que cela n'a guère attiré l'attention car Mademoiselle B..., réglée pour la première fois à 14 ans ½, a toujours présenté de grands désordres menstruels.

La survenue d'une rechute de la jaunisse et la persistance de la fatigue ont conduit à une hospitalisation de trois semaines à Tours, où les résultats du bilan biologique - qui ne nous a été que partiellement communiqué - = prothrombine à 40% - cholestérol total à 1,22 g/l estérifié à 0,22 g/l avec un Gros à 0,9 ml et une hypergammaglobulinémie à 55%, font pratiquer une ponction biopsie du foie malgré le taux abaissé de la prothrombine et conclure à une "hépatite chronique" - on institue alors un traitement corticothérapique - 6 comprimés par jour de Corti-K- qui sera poursuivi jusqu'à l'entrée dans le Service.

En septembre 1966, l'albuminémie est à 34,2 et l'hyper gammaglobulinémie à 42%. Entre temps ont été pratiqués des clichés vésiculaires - la mère de Mademoiselle B... ayant été cholécystectomisée pour lithiase - qui ont donné ce résultat :"vésicule exclue".

La malade, le 12 octobre 1966, se présente donc à nous avec un tableau clinique rappelant beaucoup celui de sa soeur = cirrhose métaictérique et lithiase biliaire. Elle continue de prendre du Corti-K à la dose de 4 comprimés par jour; son faciès est nettement cushingoïde et elle est toujours aménorrhéique. Le taux de prothrombine est remonté à 71%, le Gros est toujours à 0,9 ml, Kunkel et MacLagan sont modérément perturbés. Il y a une légère anémie à 3 820 000 avec une discrète leucopénie. On ne retrouve pas d'hépatomégalie mais la rate est facilement perçue à la palpation.

Nos investigations nous confirment rapidement ce que nous supputions; à la laparoscopie le foie est petit, pâle, macronodulaire, avec une grosse vésicule, donc très suspect de cirrhose post-hépatitique. Comme nous l'avions fait pour Madame R... on évoque à nouveau le diagnostic de Maladie de Wilson. Le cuivre sérique est à 86 Gamma %, quasi-normal, et l'examen ophtalmologique du 15 octobre 1966 ne montre pas la moindre trace d'anneau de Kayser Fleischer.

Une recherche d'anticorps antifoie faite par le Docteur EYQUEM à l'Institut Pasteur montre une immunofluorescence positive sur cytoplasme.

On constate certains troubles de la coagulation, avec déficit des facteurs du complexe prothrombique, qui s'extériorisent par plusieurs épistaxis.

On reprend alors la corticothérapie, arrêtée à l'entrée dans le Service, Cortancyl 30 mg/jour tout d'abord puis à doses décroissantes jusqu'à 15 mg par jour et la malade repart dans sa famille, lestée de conseils diététiques stricts. Un bilan pratiqué à Vendôme en janvier 1967 montre une prothrombine à 23%, des protides à 70 g/l et des gammaglobulines à 49%. Numération globulaire et formule sanguine sont redevenues normales et une deuxième cholécystographie par voie orale montre enfin une vésicule d'ailleurs imparfaitement opacifiée qui semble recéler de petits calculs. Des clichés oesophagiens et gastro duodénaux

ne montrent qu'une tendance au volvulus et il n'y a pas en particulier de varices cardio-oesophagiennes.

Le 20 janvier 1967, nouveau bilan, à Beaujon cette fois, qui donne les résultats suivants :

- Galactosurie provoquée : 2h = 100 ml 2,58 g
  4h = 120 ml 1,55 g
  220 ml 4,13 g
- Gros : 0,8 ml
- MacLagan : 15 U
- Kunkel : 38 U
- Prothrombine : 40%
- Phosphatases alcalines : 10,5 U.B.
- Protides : 70 g Sérine = 33 Globulines = 37
  Rapport S/G = 0,80
- A l'électrophorèse, hypergammaglobulinémie à 54% avec tendance au bloc bêta-gamma.
- Transaminases SGOT = 20 SGPT = 10
- Cholestérol total = 1,50 g/l, estérifié = 0,80, rapport = 0,53
- Enfin un diagramme corrélatif de B.S.P. est franchement en pleine zone cirrhotique.

L'état général, qui s'est progressivement redressé, est bon, les épistaxis ont disparu, l'aménorrhée persiste. Le Cortancyl est maintenu à la dose de 15 mg par jour. Il sera ultérieurement remplacé, en ville, par le Solupred.

De février à mai 1967, surviendront - nous le saurons après coup - de brèves poussées fébriles (38°5 le soir) de 1 à 3 jours sans douleur ni subictère et sans trouble digestif.

Le 27 mai 1967 apparaît un subictère - il sera fugace - avec fébricule vespérale et quelques douleurs de l'hypocondre

droit avec irradiation en hémiceinture et vers l'omoplate droite. Le médecin de Mademoiselle B... pense à une cholécystite, arrête la corticothérapie et lui conseille de revenir se faire hospitaliser à Beaujon ce qui n'est fait que le 21 juin 1967. C'est la deuxième hospitalisation; le bilan à l'entrée donne les résultats suivants :

- Bilirubine totale : 15 mg/l
- Numération globulaire et formule sanguine : normales
- Thrombopénie à 91 000 plaquettes
- Prothrombine = 75% - Déficit des facteurs du complexe prothrombique
- Phosphatases alcalines : 8 U.B.
- Galactosurie provoquée

2h =	130 mg	1,03 g
4h =	65 ml	1,11 g
	195 ml	2,14 g

- Gros : 0,7 ml
- MacLagan : 14
- Kunkel : 22
- Protides totaux : 60 g/l
- Transaminases : SGOT 40
  SGPT 25
- Cholestérol total : 1,50 g/l - Estérifié = 0,80 g/l
  Rapport 0,53
- A l'électrophorèse = 47% de gammaglobulines avec tendance au bloc bêtagamma.

On reprendra le Cortancyl à la dose de 15 mg, il sera poursuivi jusqu'à fin octobre. A cette époque se succèdent deux crises franches de coliques hépatiques ce qui amène à la Troisième hospitalisation le 2 novembre 1967 : on est donc en présence d'une jeune fille probablement porteuse d'une cirrhose

métaictérique (critères biologiques et laparoscopiques) soumise à une corticothérapie au long cours, qui vient de faire des crises de coliques hépatiques qui sont peut-être des accidents lithiasiques. Elle reste de plus aménorrhéique; plusieurs bilans avec dosages hormonaux ont été effectués dans le Service du Professeur agrégé THOYER-ROZAT. Un traitement au long cours sous surveillance périodique a été prescrit.

Les phosphatases sont à 4,5 U.B.; il n'y a pas d'hyperleucocytose (leucopénie à 4 000). La cholécystographie per os (la troisième demandée) n'a pu être pratiquée et sur le seul cliché sans préparation on discerne plusieurs opacités dans l'aire vésiculaire. Le signe de Murphy est très net.

Les 14 et 24 novembre 1967, crises douloureuses vives de l'hypocondre droit avec irradiations caractéristiques, vomissements bilieux et fébricule à 38°, 38°2. La vésicule est très sensible. Le 27 novembre apparaît un ictère. Il n'y a plus de douleurs spontanées mais le signe de Murphy est toujours présent. On décide alors l'intervention et la cholécystectomie est faite le 28 novembre 1967 par le Docteur RICHARD dans le Service du Professeur LORTAT JACOB.

Compte rendu opératoire : cholécystectomie + cholangiographie + biopsie hépatique.

- Grosse vésicule globuleuse ne se vidant pas entièrement à la ponction car elle est remplie de boue et de calculs biliaires.
- Cholédoque très mince avec passage duodénal facile à la cholangiographie per opératoire.
- Forte splénomégalie - pas de dilatations veineuses.
- Biopsie du foie qui est petit, très scléreux, macronodulaire, traduisant une cirrhose avancée.

L'analyse histologique consécutive confirmera la sclérose secondaire.

Les suites opératoires sont sans histoire et la malade part en Maison de Repos à Ville d'Avray mais le 22 décembre 1967 survient une première poussée ascitique brusque avec douleurs abdominales diffuses, abondante. Il n'y a pas de subictère et la température est à 38°5 .

Réhospitalisée d'urgence le 22 décembre 1967 - c'est la quatrième hospitalisation - on constate une volumineuse ascite, qui déplisse l'ombilic, sans oedème des membres inférieurs. Il n'y a pas de subictère. Deux angiomes stellaires sont apparus sur le visage. Aucun signe d'encéphalopathie. La mise au repos complet, le régime désodé strict et l'administration de diurétiques amène une amélioration progressive quoique lente; mais le 8 janvier 1968, après une ponction exploratrice d'ascite, apparaît un ictère et le lendemain des troubles de la conscience font pratiquer une ammoniémie qui est normale; la bilirubine totale est à 130 mg. Sous l'influence des perfusions d'hémisuccinate d'hydrocortisone et d'Ornicétil, les troubles de la vigilance régressent puis disparaissent totalement. Un abus de "Teriam" a certainement joué un rôle dans la genèse de ces troubles en entraînant une déshydratation trop importante, qui est confirmée par une hypovolémie considérable : Volume sanguin = 3,250 l - volume plasmatique = 1,950 l - volume globulaire total 1,300 l. Le volume circulatoire a été restauré par des perfusions de plasma, 500 ml par jour pendant 15 jours; le 20 février 1968, on se trouvera en présence des chiffres suivants : volume sanguin = 6 litres - volume plasmatique = 3,400 l et volume glob. total = 2,600 l.

Mais c'est pendant cette succession d'accidents évolutifs de première décompensation que l'apparition brusque de troubles neurologiques évidents nous a conduit au diagnostic de maladie de Wilson chez la soeur aînée de Mademoiselle B..., Madame R... Nous refaisons aussitôt reprendre tous les dosages spécifiques chez Mademoiselle B... Les réponses sont alors éclatantes. Le dosage de céruloplasmine est effectué le 17 février 1968 par les soins du Professeur agrégé JEROME aux Enfants Malades =

4 mg/100 ml !! La cuprurie du 18 mars donnera les résultats suivants :

a) urines de 24 h = 2 000 ml
b) élimination par litre = 197 microgrammes
c) élimination par 24 h. = 394 "

Huit jours après la mise à la Pénicillamine, à la dose de 5 comprimés par jour, la cuprurie est de :

a) 1 500 ml
b) 1 137 microgrammes
c) 1 705 "

Mais l'ascite ne s'est pas entièrement asséchée pour autant. Elle persiste, rebelle aux traitements prudents qui nous sont inspirés par les récents accidents de déshydratation, suivant une courbe ondulante nécessitant, pendant plusieurs mois, de petites ponctions évacuatrices répétées. Le liquide est de formule banale.

Ce n'est que le 18 juin 1968 que l'examen ophtalmologique à la lampe à fente nous livrera enfin un "léger début d'anneau de Kayser Fleisher, surtout sur l'oeil droit dans le secteur temporal" et le 20 juin un nouvel examen retrouvera "l'anneau péricornéen identique aux deux yeux".

Nous avions autorisé la malade - en bon état général - à partir en convalescence bien que son ascite ne soit pas encore totalement réduite, munie de conseils diététiques et d'une réserve de Pénicillamine.

Elle sera réhospitalisée dans le courant du mois de juin 1968 (cinquième hospitalisation) pour une nouvelle poussée ascitique franche. La natriurèse est presque nulle (Na = traces - Cl = 11 méq/l - K = 20 méq/l).

En août 1968 l'amélioration est notable mais les petites ponctions évacuatrices qui ont été reprises sont toujours nécessaires.

Un nouvel examen neurologique approfondi (Service du Professeur agrégé MAHOUDEAU) ne décèle pas la moindre anomalie.

La Pénicillamine est poursuivie à la même dose : 5 comprimés par jour et,l'ascite s'étant enfin asséchée,la malade sort du Service le 28 septembre 1968. Un bilan rénal s'est révélé normal.

L'état général, très satisfaisant se maintiendra et, en février 1969, les règles réapparaîtront soudainement.

Dans le courant de cette année 1969, Mademoiselle Evelyne B..., viendra nous annoncer son prochain mariage; des conseils énergiques concernant une éventuelle procréation, peu souhaitable à notre sens, lui sont alors prodigués, non pas tant en raison du risque génétique, à dire vrai très mince étant donné le mode de transmission de la tare, que par souci d'éviter à Madame L... (ex Mademoiselle B...) le rôle aggravant, fréquemment relevé par divers auteurs, de la grossesse sur l'évolution de la maladie de Wilson.

Tout au long de cette année 1969, Madame L... sera suivie à la consultation du Service; l'état hépatique paraît stabilisé et la splénomégalie semble inchangée. A la survenue de signes urinaires, un nouveau bilan rénal est pratiqué. Les résultats, en particulier Van Slyke et P.S.P., en seront satisfaisants.

A signaler une courte hospitalisation en octobre 1969, car les stomatologistes qui suivent Madame L... depuis de longs mois jugent indispensable une pulpectomie sur plusieurs dents du devant sous anesthésie locale avec adrénaline. Il n'y aura pas d'incident.

En novembre 1969, des troubles des règles réapparaîtront.

Le 16 décembre 1969, suivent une crise douloureuse sous-costale droite, peu intense, qui durera 48 heures, avec nausées, sans fièvre ni subictère. Elle rappelle par la qualité de sa douleur et non par son intensité les coliques hépatiques antérieu-

res; une biligraphie montrera une voie biliaire principale à peu près normale (il est difficile de voir nettement le bas cholédoque).

Le 19 janvier 1970, on est amené, en accord avec le Professeur agrégé THOYER-ROZAT, à faire pratiquer une interruption de grossesse et une ligature des trompes.

A la fin de 1970, un nouveau bilan est fait à la Salpétrière. Le Professeur agrégé PEPIN nous en communique les résultats : polyglobulie à 5 680 000 - plaquettes à 120 000. Bilan rénal négatif. La recherche de cellules L.E. s'est révélée négative. Cholestérol total à 1,60 g/l. Les tests de floculation sont nettement améliorés, le protidogramme aussi (protides totaux : 70 g/l - albumine = 44 g et globulines = 26 g).

En février et mars 1971, Madame L..., qui a été assez choquée par le décès de sa soeur, subit de nombreux traitements ORL imposés par une sinusite traînante et des amygdalites à répétition qui ont conduit à une sixième hospitalisation, le 9 mars 1971, qui sera courte.

Durant l'année 1971 les soins gynécologiques seront poursuivis, les règles demeurant très capricieuses.

Le 18 juin 1971, une nouvelle étude de la cuprurie (Prof-agrégé JEROME) donne les résultats suivants :

a) 1 300 ml
b) élimination par litre : 0 microgrammes
c) élimination par 24 h. : 0 "

Le capital de cuivre mobilisable a-t-il été épuisé ? Il serait hasardeux de l'affirmer. On sait aussi que l'action de la Pénicillamine s'épuise au bout d'un certain temps et cela même si l'on augmente la posologie.

En novembre 1971 une nouvelle biligraphie, car des vomissements bilieux ont suivi de vagues douleurs de l'hypocondre droit, montre, cette fois, une voie biliaire principale bien visible dans sa totalité et parfaitement libre.

En mars 1972, on s'alarme devant un amaigrissement de 5 kg, et des lombalgies et dorsalgies tenaces. Une petite infection urinaire sera vite jugulée et des clichés du rachis ne montrent aucune lésion suspecte. Nous avons la satisfaction de voir que l'électrophorèse frise la normale, la B.S.P. est redevenue strictement normale. Les ionogrammes sont satisfaisants - le cholestérol est à 1,40 g/l - les tests de floculation sont de moins en moins perturbés - seul le fer sérique est bas, à 30 . Comment l'interpréter ?

Revue pour la dernière fois le 9 mai 1972, Madame L... va bien; le poids s'est stabilisé, l'appétit est excellent (les directives diététiques, sans être aussi strictes, n'ont pas été relâchées) il n'y a aucun signe de décompensation. Le traitement est maintenu : Pénicillamine, 5 comprimés par jour. On lui donne un rendez-vous pour la fin de l'année 1972, sauf incident intercurrent, bien entendu.

IV - ETUDE CRITIQUE

Nous allons maintenant reprendre ces deux cas en nous attachant à mettre en évidence leurs singularités par rapport aux données habituelles de la maladie de Wilson.

A) Cliniquement, tant chez Madame R... que chez Mademoiselle B... la première poussée ictérique survenue respectivement dans la 19e et la 17e année semble bien être la première manifestation d'origine hépatique - sans préjuger de l'étiologie bien entendu - on ne retrouve nullement dans leur passé, particulièrement dans l'enfance les troubles digestifs bâtards qui sont classiquement la première expression des maladies de Wilson à forme hépatique prédominante. Laissons de côté pour l'instant le problème de la lithiase biliaire. Dès les premières manifestations ictériques, ou tout au moins dans les semaines qui suivent, les investigations mettent en évidence une cirrhose avancée, flagrante surtout, macroscopiquement, les constatations histologiques situant les lésions à un stade peut-être moins tardif. Il faut donc admettre que les altérations hépatiques, vu le jeune âge des deux malades, évoluaient déjà depuis un certain temps. Cette latence clinique absolue ne permet pas de situer avec précision le début de l'évolution cirrhotique - peut-on le faire remonter à l'enfance ? - et ne permet pas de rattacher ces malades au groupe des cirrhoses juvéniles de prime abord inexpliquées (ascites fébriles, "syndromes de Banti", etc...), qui ont des manifestations cliniques précoces et bruyantes. Elles ne peuvent pas plus entrer dans le cadre de l'"abdominal Wilson" de Kehrer, d'évolution habituellement foudroyante où les signes neurologiques n'apparaissent jamais. On peut donc admettre qu'il s'agit de formes de l'adolescence qui paraissent regrouper l'essentiel des formes recensées à prédominance hépatique. La latence clinique de la cirrhose au début est de loin l'éventualité la plus fréquente. En 1946, ANDRE sur 145 cas de la littérature, trouvait 110 cas de cirrhose latente et 27 cas de cirrhose "bruyante". D'autre part,

les formes à précession hépatique ne sont pas les plus fréquentes. Il semble que, le plus souvent, l'atteinte neurologique domine; en effet en 1948, KONOWALOW sur 178 cas, en retenait seulement 32 où les signes hépatospléniques avaient précédé toute atteinte neurologique et 13 où la mort par atteinte hépatique était survenue avant l'apparition de signes neurologiques cliniques. En 1959 LAMY, sur 344 observations de la littérature, en compte seulement 105 ayant débuté par des signes viscéraux. BOUDIN et PEPIN sur 13 malades personnels, ne citent que 3 cas à précession hépatique.

On peut remarquer évidemment que dans ces statistiques, ne figureront jamais les formes hépatiques primitives qui ont été méconnues. Warnock a retrouvé en étudiant la fratrie de Wilsoniens identifiés, de nombreux cas de décès précoce où une affection hépatique non identifiée a joué un rôle certain.

De plus, les formes hépatospléniques prédominantes se rencontrent le plus souvent chez des sujets jeunes : 82 cas de débuts adbominaux dans la statistique de LAMY, étaient apparus à un âge moyen qui tournait aux alentours de 14 ans.

Ce qui constitue le groupe le plus restreint, c'est la forme à précession hépatique dans laquelle les signes neurologiques n'apparaîtront jamais : 7 cas dans l'étude d'ANDRE sur 145 cas et 8% seulement dans la revue de LAMY portant sur 344 observations.

On voit donc que nos deux soeurs ne dérogent pas aux lois de fréquence qui semblent régir les formes hépatiques prédominantes de la maladie de Wilson - de loin les moins nombreuses -

D'un point de vue symptomatologique voyons si la cirrhose de nos deux malades entre aussi dans les normes. Pour STERNLIEB, en effet les signes les plus fréquents sont par ordre de fréquence décroissante : la splénomégalie, l'hépatomégalie, les varices oesophagiennes, l'ascite et l'ictère.

La splénomégalie était présente; très modérée au début on a pu assister à sa croissance régulière mais elle ne semble

pas avoir atteint l'importance que lui accordent généralement les statistiques - sauf en ce qui concerne les constatations faites lors de l'anastomose porto-cave de Madame R...qui se situait à un stade ultime de l'évolution.

- Nous n'avons jamais noté d'hépatomégalie. D'emblée ces deux cirrhoses ont été pour nous "à très petit foie", ce qui confirme - nous semble-t-il - l'ancienneté du processus cirrhotique lorsque nous l'avons constaté pour la première fois.

- Si l'hypertension portale est incontestable chez nos deux malades nous n'avons pu mettre en évidence les varices oesophagiennes qui ont joué un rôle de premier plan lors de l'épisode terminal chez Madame R... Mais on sait la difficulté d'appréciation des signes radiologiques indirects du transit oesophago-gastrique et la grande variabilité de turgescence de ces formations; il faut cependant relever les constatations fibroscopiques directes négatives faites chez Madame R... quelques mois avant son hématémèse terminale. Mais ce type d'hémorragie ne requiert pas nécessairement la présence de varices constituées. On peut regretter l'absence de la splénoportographie - qui n'a pas été pratiquée - Quant aux poussées ictériques, plusieurs fois réapparues et ascitiques elles ont été largement présentes chez nos deux malades.

- On voit donc que là aussi, l'absence d'hépatomégalie étant peut-être à mettre sur le compte d'un décalage des stades évolutifs, nos deux cas entrent dans les normes les plus communément admises.

- L'atteinte neurologique est apparue chez l'aînée, ce qui l'exclue évidemment du très petit groupe sans atteinte neurologique clinique. Elle n'a jamais dominé le tableau et a le plus bénéficié de la thérapeutique chélatrice, régressant rapidement et de façon importante. On peut penser qur l'application plus précoce du traitement spécifique chez la soeur cadette a évité l'apparition probable du syndrôme neuro

psychique. Il faut signaler que la forme neurologique de Madame R... était, elle, un peu particulière pour une adulte même jeune. L'hypertonie dominait largement comme dans la forme infantile du Wilson véritable, et il n'y avait pas de tremblement : or, l'on sait que la forme tremblante et dyskinétique - type pseudo slcérose de Westphal-Strümpell - est la forme classique de l'adulte. Il s'agissait donc pour Madame R... d'une atteinte inhabituelle chez une adulte. Cette particularité serait en faveur d'une forme de maladie de Wilson du jeune, aux signes neurologiques longtemps repoussés !

Mais on sait la fréquente interpénétration des signes neurologiques avec toutes les formes de passage intermédiaires.

Quant à l'anneau de Kayser Fleisher, signe pathognomonique, présent dans la majorité des cas de Maladie de Wilson, classiquement définitif, il se signale en réalité par sa grande variabilité, son inconstance, sa régression progressive et même sa possible disparition sous l'influence du traitement. Il serait suivant la statistique d'ensemble de LAMY moins fréquent (de l'ordre de 50%) dans les formes hépatiques que dans les formes neurologiques. Chez nos deux malades, il sera d'apparition tardive, progressive, d'évolution capricieuse. Chez Madame R... il n'apparaîtra qu'après la survenue des signes neurologiques et après l'institution du traitement par la Pénicillamine.

Nous croyons avoir retrouvé - a posteriori - chez ces deux soeurs ce dysmorphisme très particulier signalé par STERNLIEB et qui consiste en une rétraction de la lèvre supérieure qui découvre les dents supérieures.

L'évolution de la maladie de Madame R... est conforme aux constatations habituelles. Bien que tardives - après plusieurs années de relatif équilibre - les poussées de décompensation de la cirrhose, de plus en plus difficiles à réduire, la conduiront à la mort par accident de l'hypertension portale et déchéance hépatocytaire progressive, et cela tout à fait indépendamment des succès thérapeutiques enregistrés sur le syndrome neurologique.

Par contre, Mademoiselle B... a bénéficié d'une évolution plus clémente que rien n'annonçait au départ; elle a présenté des accidents évolutifs beaucoup plus précoces, sévères, plus inquiétants, qui nous avaient fait envisager une évolution fatale rapide analogue, dans une certaine mesure à celle du redoutable "abdominal Wilson" de Kehrer. Or nous avons eu la surprise de constater - peut-on en conclure à une action thérapeutique efficace sur les lésions hépatiques - une amélioration progressive des divers désordres, une stabilisation incontestable du processus cirrhotique avec atténuation des altérations des épreuves biologiques et même le retour à la normale de plusieurs d'entre elles. Ces faits ont été mentionnés à plusieurs reprises par divers auteurs mais tous s'accordent à convenir de leur extrême rareté, STERNLIEB en particulier; ils ne peuvent évidemment pas préjuger de l'avenir plus ou moins lointain de notre malade, mais illustrent en tout cas la précarité de tout pronostic même réfléchi.

B/ Voyons maintenant le chapitre de la biologie et des autres investigations.

Le profil biologique "banal" de ces deux cirrhoses n'offre rien de particulier. Les épreuves d'élimination de B.S.P. y furent particulièrement perturbées, comme on l'a souvent constaté dans la maladie de Wilson. C'est dire l'importance - à notre sens - de leur retour récent à la normale chez Mademoiselle B... (devenue Madame L...)

Les perturbations rénales majeures qui ont, chez Madame R..., fait évoquer une éventuelle néphrotoxicité de la Pénicillamine n'ont pas permis de déterminer la part exacte revenant aux altérations rénales - glomérulaires et tubulaires - propres à la maladie de Wilson, dans leur genèse.

Les critères anatomopathologiques - macroscopiques et microscopiques - des plus ténus il faut bien le reconnaître, que

l'on attribue à la maladie de Wilson n'ont pas été retrouvés. Toutes les constatations faites penchaient en faveur de la cirrhose métaictériquebanale. Le foie n'était pas "roux" ni même grisâtre et l'étude histologique n'a pas relevé, de façon significative, de stéatose très importante, ni de particulière surcharge glycogénique nucléaire "réalisant de véritables vacuoles" pas plus qu'une surcharge pigmentaire caractéristique. Il n'y avait pas ces importants signes de régénération - qui, pour HALL, permettraient d'expliquer la bonne tolérance clinique de certaines cirrhoses Wilsoniennes.

Mais ces constatations négatives ne nous étonnent pas; elles sont le lot de la plupart des cirrhoses Wilsoniennes qui se présentent comme de banales cirrhoses méta-ictériques = tous les auteurs le reconnaissent.

C'est surtout la biologie spécifique de la maladie de Wilson qui nous a apporté le plus de déboires. Elle est la responsable d'un diagnostic relativement tardif. Si dans un deuxième temps la céruloplasmine était abaissée à un taux ne laissant aucun doute, elle nous a paru à un premier examen chez Madame R... à peu près normale et en tout cas incompatible avec une dégénérescence hépatolenticulaire, supérieure à 20 mg/100 ml. Comment expliquer ce fait ? On connaît évidemment, ils sont très rares, des cas où des maladies de Wilson confirmées voisinent avec un taux normal ou à peine abaissé de céruloplasmine. Ils sont cités par STERNLIEB, et BOUDIN et PEPIN - et sont authentifiés par le dosage pondéral du hépatique. Mais dans un deuxième temps, le taux de céruloplasmine était à 1 mg/100 ml. Il faut donc admettre - si l'on ne veut pas incriminer les techniques de laboratoire et une erreur toujours possible - que le taux de céruloplasmine des Wilsoniens est sujet à des variations; peut-on les imputer à une variabilité du défaut de synthèse de la céruloplasmine, comme si les capacités de production de cette alpha 2 globuline étaient plus ou moins réduites suivant divers mécanismes que nous ignorons ? Nous n'avons pas retrouvé de renseignements suffisants sur une

éventuelle variabilité de ces dosages très délicats au cours de l'évolution de la maladie de Wilson; les difficultés pratiques de réalisation de tels examens complémentaires en sont sûrement la cause.

En ce qui concerne Mademoiselle B..., le premier dosage de céruloplasmine, lui, était significatif : 4 mg/100 ml. Mais il faut se rappeler que lors de sa première hospitalisation la cuprémie était quasi normale et il n'y avait pas trace d'anneau de Kayser Fleisher.

Les dosages de la cuprurie chez les deux soeurs étaient en accord avec le reste des investigations. Ils objectivèrent l'action chélatrice de la Pénicillamine et permirent de la suivre; la baisse de ces cupruries au bout d'un certain temps de traitement a traduit, comme c'est classique, à la fois la diminution du capital de cuivre mobilisable et l'épuisement de l'action chélatrice.

Au stade tardif ou nous avons posé un diagnostic correct, ces deux malades avaient déjà enduré de nombreuses investigations, subi des interventions, leur équilibre nous semblait précaire et nous n'avons pas jugé utile de les traumatiser de nouveau en faisant pratiquer de nouvelles ponctions biopsiques du foie pour pouvoir faire doser le cuivre hépatique. Le dosage pondéral du cuivre ne nous aurait pas renseigné davantage d'un point de vue diagnostique et thérapeutique.

C/ Au terme de cette brève analyse, il nous reste à passer en revue les différents facteurs qui ont pu révéler, aggraver la maladie de Wilson ou même en découler.

Chez Madame R... la grossesse, sous tous les angles fut néfaste; elle marque le début de ses ennuis hépatiques, ictériques et lithiasiques. Elle a nécessité des transfusions sanguines et a donc engendré, indirectement une probable hépatite transfusionnelle qui a d'autant plus "mordu" sur le tissu hépatique qu'il

était déjà lésé, sans doute de façon déjà irréversible. A partir de ce moment ces deux processus étiologiques - Wilson et hépatite - ont dû mutuellement se conforter pour précipiter l'évolution d'une cirrhose jusque-là cliniquement muette. Le rôle aggravant, et ici révélateur, de l'hépatite virale sur l'évolution de la cirrhose Wilsonienne est fortement souligné par SAVY-KOHLER et BUFFARD. Dans cette optique, la cirrhose avancée et évolutive, que nous avons suivie résultait probablement de la double action du Wilson et de l'hépatite transfusionnelle. De plus, la grossesse a certainement favorisé l'extériorisation de la lithiase biliaire, elle aussi silencieuse auparavant. Ce fait est assez banal et se rencontre fréquemment en dehors de toute cirrhose. Et, de toutes façons, même si hépatite virale et lithiase biliaire n'étaitnt pas intervenues, la grossesse précipite toujours l'évolution de la maladie Wilsonienne. BOUDIN et PEPIN insistent sur ce fait.

Ce sont ces certitudes qui nous ont autorisé à faire pratiquer une interruption de grossesse à son tout début chez la soeur cadette de Madame R..., Madame L... (ex Mademoiselle B...). Les premières poussées ictériques de cette dernière - que nous avons retrouvées a posteriori - sont moins claires : l'ictère à rechute, le diagnostic histologique "d'hépatite chronique" fait lors de la rechute penchent en faveur - c'est certain - de l'hépatite virale surajoutée mais ces poussées de jaunisse pourraient tout aussi bien relever du seul processus évolutif Wilsonien. Dans ce cas, ces deux facteurs aggravant incontestables que sont la grossesse et l'hépatite à virus auront été épargnés à Mademoiselle B... Peut-on y voir un élément expliquant l'étonnante stabilisation actuelle de l'état hépatique de cette malade.

Reste le problème délicat de la lithiase biliaire.

Bien sûr, on peut en traiter tout à fait indépendamment de la maladie de Wilson. Il y aurait co-existence de processus différents. Mais cette lithiase a joué un rôle non négligeable

dans la révélation et l'évolution de la maladie. Elle est présente dès le début, dominant le tableau pendant un temps, très vite mal tolérée, se manifestant fréquemment, et bruyamment, ajoutant une note rétentionnelle, prédominante ou accessoire, confirmée par l'élévation de la phosphatasémie, à plusieurs poussées subictériques ou ictériques, et conduira à l'intervention radicale à laquelle nous nous sommes résolus sans enthousiasme. Ces cholécystectomies qui, en dernier ressort, s'imposaient chez des porteuses de cirrhoses métaictériques ne semblent guère avoir influencé - de façon criante tout au moins - l'évolution clinique ultérieure ni dans un sens ni dans l'autre. Lors de l'intervention, aucune particularité n'a été signalée. Le diagnostic de maladie de Wilson n'était pas encore fait, on n'a procédé à aucune analyse des calculs enlevés, ni de la "boue" qui les accompagnait. On peut maintenant le regretter.

Le rôle aggravant de cette lithiase sur l'évolution de la dégénérescence hépatolenticulaire est donc possible; il n'est probablement pas différent de toute autre "agression" surajoutée qui, chez un cirrhotique, hâte l'évolution et entraîne souvent une poussée de décompensation.

Inversement, peut-on considérer cette lithiase biliaire comme favorisée par la maladie de Wilson, ou même engendrée par elle? Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'éléments nous permettant d'étayer cette hypothèse. Certains auteurs, étudiant les collatéraux et ascendants de Wilsoniens, ont relevé diverses tares : elles sont surtout neuropsychiques, on parle bien de "troubles hépatovésiculaires" mais sans autre précision; s'agit-il d'un dysfonctionnement biliaire ?

Dans cette perspective, il est bien évident que l'analyse des calculs,de la bile même, serait du plus haut intérêt. Le cuivre, en excès dans la bile, pourrait-il être à l'origine de substances précipitantes? Pourrait-il s'agir d'une lithiase pigmentaire par excès cuprique ?

Sommes-nous en présence d'une banale famille de lithiasiques qui, par malheur, ont aussi hérité de la tare Wilsonienne ?

Ou bien y-a-t-il un lien méconnu entre ces deux affections qu'a priori rien ne rapproche ?

Nous ne sommes pas en mesure de répondre à cette interrogation.

V - CONCLUSIONS

Deux soeurs, jeunes, porteuses d'une cirrhose méta-ictérique et d'une lithiase biliaire mal tolérée se révèlent être des Wilsoniennes, à l'apparition de signes neurologiques caractéristiques chez l'une d'elles ; le taux de céruloplasmine est alors effondré. Un premier dosage, antérieur, n'avait pas donné de résultats significatifs. Le traitement chélateur n'empêchera pas l'évolution fatale chez l'aînée ; le processus cirrhotique s'est,par contre, heureusement stabilisé chez la cadette.

Ces deux cas, privilégiés, nous ont permis - par leur difficulté diagnostique et leur complexité évolutive - de passer en revue les principaux aspects de la maladie de Wilson. Nous les avons confrontés, à toutes leurs étapes, avec les données statistiques habituellement admises... Nous avons mis en évidence leurs singularités, qui sont à l'origine d'un diagnostic tardif et d'un pronostic assombri.

Nous avons pu confirmer l'action aggravante incontestable de l'hépatite virale et de la grossesse chez l'aînée ; elles ont certainement hâté l'issue fatale car, initialement, ce cas semblait plus favorable ; l'action thérapeutique ne semble avoir été efficace que sur le syndrôme neurologique, d'ailleurs d'apparition tardive. La règle qui veut que le processus cirrhotique continue d'évoluer pour son propre compte, semble se trouver en défaut chez la cadette. Malgré des accidents évolutifs précoces, on a pu constater une amélioration progressive des épreuves biologiques et, dans un deuxième temps, une stabilisation satisfaisante qui semble durer, cliniquement et biologiquement.

Restent deux problèmes non éclaircis qui nous conduiront à formuler deux souhaits :

- celui d'une éventuelle variabilité du taux, très bas, de céruloplasmine chez les Wilsoniens. Les cas "modernes",avec étude biologique poussée, sont en nombre trop restreint pour pouvoir en tirer des conclusions. Il serait souhaitable de répéter, chez les Wilsoniens décelés, les dosages de céruloplasmine afin de pouvoir suivre de possibles variations.

- le deuxième point à élucider est celui d'un lien entre la maladie de Wilson et la lithiase biliaire, présente, mal tolérée et ayant conduit à l'intervention chez nos deux malades. Il serait intéressant d'effectuer des recherches dans ce sens, avec, en particulier, étude des calculs biliaires enlevés et analyse des "boues biliaires".

La maladie de Wilson, malgré les traitements modernes, reste une affection sévère que, malheureusement, nous ne pouvons encore que mal maîtriser.

Il est indéniable que tous les espoirs actuels résident dans le dépistage et le traitement précoces des formes non extériorisées.

Vu le Président de Thèse,

M. Le Professeur C. DEBRAY

Vu, le Doyen

M. Le Professeur J. BAUMANN

Vu le Recteur

R. MALLET

VI - BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

1 - ADELSTEIN S.J., VALLEE B.L. -
Copper metabolism in man.
N. Engl. J. Med. 1961, 265.- 892

2 - BOUDIN G., PEPIN B. -
Dégénérescence hépato-lenticulaire. Masson 1959.

3 - BOUDIN G., PEPIN B. -
Dégénérescence hépato-lenticulaire. Etat actuel de la pathologie clinique et du traitement.
P.M. 1962-70, 1027-1030.

4 - BOUDIN G., PEPIN B. -
Accidents rénaux dans deux cas de maladie de Wilson traités par la pénicillamine.
Bull. Soc. Méd. Paris, 1965, 116, 833-842.

5 - BOUDIN G., PEPIN B. -
Essai de traitement de la maladie de Wilson par le diéthyl dithiocarbamate de sodium.
Bull. Soc. Méd. Paris 1965-, 116, 843-845.

6 - BOUDIN G., PEPIN B., HUBAULT A. -
Les arthropathies de la maladie de Wilson.
Revue Rhumat. 31.594-598, 1964.

7 - CAROLI J., PARAF A., RICORDEAU P., SALOMON J.C. -
Quelques remarques à propos de l'hépatopathie wilsonienne.
Soc. Méd. Hôp. Paris 1963, 114, 607-616.

8 - DENNY-BROWN D. -
Hepatolenticular degeneration.
N. Engl. J. Méd. 1964, 270, 1149.

9 - DUPUY R., VALLIN J., FABIANI F. -
A propos de deux cas de maladie de Wilson chez des lithiasiques biliaires.
Revue Int. Hepat. XIX, 4, 1969. 233-240

10 - FREZAL J., REY J. -
Génétique de la dégénérescence hépatolenticulaire.
Soc. Méd. Hôp. Paris 1963, 114, 623-627.

11 - GOLDFISCHER S. -
La localisation du cuivre dans les granules péricanaliculaires, lysosomes du foie dans la maladie de Wilson.
Am. J. Path. 46, 6, 977-983, 1965.

12 - JEROME H., STERNLIEB I. -
Détection préclinique de la maladie de Wilson.
Arch. Franç. Pédiatrie, 1966, 23, 669-680.

13 - LAMY M., FREZAL J., GRASSET A. -
La dégénérescence hépatolenticulaire (Maladie de Wilson).
Rev. Intern. Hépat. 1959, 9, 93-109.

14 - PEPIN B., BARRAINE R. -
Traitement de la maladie de Wilson.
Cahiers du Collège de Médecine 1968, 2 - 184 - 187

15 - SCHEINBERG H., STERNLIEB I. -
The long term management of hepato-lenticular degeneration (Wilson's disease).
Am. J. Méd. 1960, 29, 316-333.

16 - SCHEINBERG H., STERNLIEB I. -
The dual role of the liver in Wilson's disease.
Med. Clin. North. Amer. 1963, 47, 815.

17 - SHERLOCK S. -
Hepatic aspects of Wilson's disease in Wilson's disease some current concepts.
Blackwell Scientific. Public Oxford 1961, 182-191.

18 - STERNLIEB I., SCHEINBERG H. -
The diagnostic of Wilson's disease in asymptomatic patients.
J. Amer. Med. Ass. 1963, 183, 747-750.

19 - STERNLIEB I., SCHEINBERG H. -
Penicillamin therapy for hepatolenticular degeneration.
J. Amer. Med. Ass. 1964, 189, 748-754.

20 - STERNLIEB I., -
Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients.
N. Engl. J. Med. 1968, 278-352-359.

21 - STERNLIEB I. -
Cuivre et foie Wilsonien.
Revue Méd. Chir. Mal. Foie 1961, 36-147.

22 - STERNLIEB I. -
Acquisitions récentes dans l'étude de la maladie de Wilson.
Revue méd. chirurg. mal. Foie 1965, 40, 199-205.

23 - STERNLIEB I. -
Intérêt de la maladie de Wilson.
Revue Française Et. Clin. Biol. 1966, 11, 871-875.

24 - TAYLOR W.J., JACKSON F.C., JENSEN W.C. -
Wilson's disease, portal hypertension and intrahepatic vascular obstruction.
New Engl. J. Med. 1959, 260, 1160-1164.

25 - THIERRY S., LYON G. -
Remarques sur la dégénérescence hépato-lenticulaire de l'enfance.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 114, 7, 599-606, 1963.

26 - WALSHE J.M. -
Wilson's disease. New Oral therapy.
Lancet 1956, 270, 25-28.

27 - WALSHE J.M. -
Current views on the pathogenesis and treatment of Wilson's disease.
Arch. Int. Méd. 1959, 103-155.

28 - WALSHE J.M. -
Endogenous copper clearance in Wilson's disease : a study of the mode of action of penicillamine.
Clin. Sci. 1964, 26, 461.

29 - WALSHE J.M., CUMINGS J.N. -
Wilson's disease.
Blackwell Scient. Public. Oxford 1961.

30 - PARAF A., TRAD J., BORDRY M. -
Les cirrhoses révélatrices de la dégénérescence hépato-lenticulaire (maladie de Wilson).
Gaz. Méd. France 1968, 75, 17, 3597-3606.